

신장이식환자에서 B형 및 C형간염 바이러스의 감염

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

방 병 기

머 리 말

신장 이식후 간질환의 발생빈도는 4-38%¹⁻⁴⁾로 보고자에 따라서 매우 다양하며 신장 이식후 HBsAg 양성율은 5-11%⁴⁻⁶⁾, anti-HCVAb 양성율은 11-14%에서 보고되어 있다.^{7,8)}

HBsAg 양성 및 anti-HCVAb 양성인 환자에서 신장이식을 실시하는 것이 과연 유익한 것인지에 대하여는 아직도 많은 논란이 되고 있다.

처음 일부학자들은 증상이 없는 B형 간염 보균자에서는 신장이식후 이식시 생존율 및 환자 생존율에 큰 영향을 주지 않는다고 보고하였으나^{9,10)} 그후 많은 사람들의 보고에서 B형 간염 양성 환자에서 신이식후 만성간염 및 간경화증으로 이행되는 율이 훨씬 높고, 사망을 또한 증가되어 있다고 보고하였다.^{3,6,11)} Pirson 등¹²⁾은 2년까지의 이식신 생존율은 음성인 환자 와 큰 차이가 없으나 그 이후에는 급격히 감소한다고 보고하였다.

anti-HCV 양성 환자에서도 신이식후 만성 간염의 발생율은 증악된다고 보고되었으며^{7,13)} 연구자들에 따라 이식신 및 환자의 생존율은 큰 영향을 미치지 않는다고 보고가 있는 반면^{14,15)} 일부에서는 이식신 생존율이 훨씬 감소한다는 보고도 있었다.⁷⁾

저자들은 이미 신이식 환자에서 HBsAg 양성 및 anti-HCVAb 양성 환자의 유병율과 임상경과에 대하여 대한신장학회에서 보고한 바 있다. 저자들의 조사에 의하면 신이식 환자에서 신이식후 HBsAg 양성율은 11.3%였으며, anti-HCVAb 양성율은 13.3%였다. 또한 이들 모두 약 25%에서 만성간염으로 이행되었으며 HBsAg 양성환자의 이식신 생존율 및 환자 생존율은 음성인 환자에 비하여 훨씬 낮았다.

이에 저자는 본인의 경험과 문헌 고찰을 통하여 신

이식후 간질환의 유병율에 관하여 비교 검토하고 만성 간염으로 이행된 환자들에 대한 예방 및 치료에 관하여 고찰하고자 한다.

신이식 환자에서 간질환의 발생빈도

일반적으로 간기능장애 정의는 SGOT 및 SGPT가 정상 2배 이상 증가하거나 총 bilirubin이 2mg/dl 이상인 경우를 뜻하며, 급성간염은 간기능장애가 발생하였다가 3개월 이내에 사망 또는 회복 된 경우를 말하며, 만성 간염은 6개월 이상 간기능장애가 계속될 때로 정의하고 있다. 재발성간염은 간기능장애가 발생한 후 3개월 이내에 정상으로 회복되었다가 일정한 기간이 경과한 후에 재발되는 것을 의미한다. 신이식후 전체적인 간질환의 발생빈도에 있어 Mozes 등¹⁾은 4%로 낮게 보고한 반면 Rao 등³⁾은 37%로 보고하였으며, 저자의 조사에 의하면 신이식 후 30%에서 간질환을 경험하였다.

급성간염의 발생빈도는 Rao 등³⁾은 23%로 보고하였으며, 저자의 경우 약 10%에 이르렀다.

만성간염의 발생율은 저자에 따라서 6-15%에 이르고 있으며 저자의 경험으로는 약 6%였으나, 재발성 간염의 경우를 합치면 약 9%에서 지속적인 간기능장애를 보였다.

HBsAg 양성인 신이식에 미치는 영향

HBsAg 양성인 환자에서 만성간염으로 이행되는 율은 보고자마다 차이가 있다. Chan 등¹⁵⁾은 35%, Huang 등¹³⁾은 60.6%, Parfrey 등⁶⁾은 71%, Weir 등⁵⁾은 55%로 보고하였으며 저자의 경우 25.7%에서 만성간염으로 이행되었다.

현재 대부분의 보고에서 HBsAg 양성환자의 이식

신생존율 및 환자의 생존율은 음성인 환자에 비하여 훨씬 낮은 것으로 보고되고 있다. 평균 7-10년의 추적기간 동안 HBsAg양성 환자의 사망율은 약 25-50%에 이르고 있으며 반면 HBsAg음성 환자의 사망율은 8-13%이다.

Rao등³⁾은 신이식환자에서 만성 간염 증상을 보이는 환자에서 간조직검사를 실시하여 약 6년간의 추적검사를 실시한 결과 지방변성(fat metamorphosis)이나 만성지속성 간염(chronic persistent hepatitis)의 조직소견을 보였던 환자는 조직병변이 진행하거나 사망한 예가 없었던 반면, 초기 만성활동성(early chronic active hepatitis)간염소견을 보였던 환자들은 35%에서, 진행된 만성활동성(advanced chronic active hepatitis)간염소견을 보였던 환자에서는 60%에서 조직병변이 진행되거나 사망하였다고 보고하였다.

그러나 Parfrey등⁶⁾은 초기 간조직검사소견을 간 질환의 진행을 예측하는 지표로 사용하는데는 문제가 있다고 하였으며, 조직학적으로 만성지속성 간염인환자에서도 만성 활동성 간염 및 간경화증으로 이행할 수 있다고 보고하였다.

Anti-HCVAb양성이 신이식에 미치는 영향

신이식 환자에서 신이식후 anti-HCV양성율은 보고자에 따라 차이가 있지만 약 8-25%^{7, 14, 9)}로 보고되고 있다.

Anti-HCVAb양성 환자에서 만성 간염의 발병율은 20-50%로 다양하게 보고되고 있으며^{7, 8, 13)} 저자의 경우 약 25%에서 만성 활동성 간염으로 이행되었다. 일반적으로 anti-HCVAb양성인 환자의 이식신 생존율 및 환자 생존율은 음성인 환자와 큰 차이가 없다고 보고되고 있으나¹⁴⁾ 그 반대되는 보고도 있다⁷⁾.

또한 요즘 사용하고 있는 2세대 ELISA 방법으로 anti-HCVAb를 측정하였을 때는 실지 PCR을 이용한 HCV RNA 측정 방법에 비하여 sensitivity가 70% 밖에 되지 않으므로¹⁷⁾ hepatitis C간염의 유병율이 낮게 측정될 수 있다. 따라서 향후 좀더 예민한 anti-HCVAb측정 방법이 개발되어야 하며, HCV RNA 측정을 병행하여야 될 것으로 생각된다.

치료 및 예방

모든 장기 제공자는 HBsAg, anti-HCV Ab, HCV

RNA, CMV virus항원 또는 항체 등을 측정하여 양성인 경우 이들의 장기제공을 차단하므로써 이식후 만성 간염 또는 이로 인한 사망율을 줄이도록 노력하여야 할 것이다.

특히 신이식 수여자의 경우 HBsAg 및 Ab가 음성인 경우에는 사전에 예방접종을 실시하여 항체가 형성되도록 노력하여야 하며 이식전 간기능에 이상이 있을 때는 그 원인질환을 철저히 규명하도록 하여야 한다. 특히 non-A, non-B간염의 50% 이상은 hepatitis C가 원인이 되므로 anti-HCV Ab가 음성인 경우에는 HCV RNA 측정을 병행하는 것이 바람직하다고 생각된다.

이식후 간기능장애가 발생하였을 때는 간독성을 유발할 수 있는 약제는 즉시 중지하여야하며 Cyclosporin이나 Azathioprine의 양을 최소한으로 감량하여야 된다.

특히 HBsAg양성이거나 anti-HCV Ab양성인 환자에서 SGOT 또는 SGPT와 bilirubin이 동시에 증가할 때는 전격성간염으로 진행될 우려가 크므로 Cyclosporin 또는 Azathioprine의 복용을 중단하는 것이 바람직하며 간기능이 정상으로 회복된 후에 소량으로 시작하여 최소량으로 증량하는 것이 바람직하다.

HBsAg양성인 환자의 경우 일시적으로 면역억제제를 중지하여도 거부 반응은 잘 동반되지 않는다. 저자의 경우 실지 1-3개월간 Cyclosporin중지한 후에도 신이식의 기능이 잘 유지되는 경우를 경험한 바 있다.

특히 HBsAg양성인 환자에서 폐렴, 이식신의 신우신염, 기타 감염 질환의 합병은 간기능을 갑자기 악화시킬 수 있으므로 감염이 치료될 때까지 면역억제제를 중지하여야 된다.

HBsAg이나 anti-HCV Ab가 음성인 경우에 간질환을 일으킬 수 있는 원인은 여러 가지가 있으나 그 중에서 CMV, herpes simplex, varicella, Epstein-Barr virus, 약제, 간 및 담도결석, 전이성 종양, 알코올성 간염 등 여러가지 원인질환이 있으므로 이들에 대한 검사도 필요한 경우 시행해야 한다.

맺 음 말

이와같이 B형 및 C형 간염 보균자에서 신이식은 이식후 만성간염으로 이행될 확률이 높으며, 특히 B형 간염 보균자의 경우는 높은 사망율을 보이고 있다.

그러면 B형 간염 보균의 신장이식은 과연 바람직한 것인가?

여기에 대하여 확실한 답변은 어렵지만 이러한 경우에는 이식전 간조직 검사를 통하여 만성 활동성 간염 또는 간경화증의 조직 변화가 있을 때는 이식수술은 하지 않는 것이 바람직하다. 지방변성이나 만성 지속성간염의 경우에는 일반적으로 신장이식의 적응대상이 되지만, 이러한 경우에도 만성활동성 간염 또는 간경화증으로 이행될 수 있으므로, 주기적으로 간기능 검사를 실시하여 진행여부를 관찰하여야 된다. 그러나 간기능이 정상이라고 해도 간조직의 변화가 진행될 수 있으므로 가능하면 간조직 검사의 추적 검사가 필요하리라 생각된다.

Anti-HCVAb양성환자인 경우에는 HBsAg양성인 환자에 준하는 것이 바람직하다. 다만 이들 환자들은 HBsAg양성 환자에 비하여 임상 경과가 경하며 사망율도 훨씬 낮은 것으로 생각되고 있다.

최근 interferon- α 를 B형 및 C형 간염환자들의 치료에 이용하여 좋은 효과를 얻었다는 보고도 있지만 아직 좀더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Mozes MF, Asher NL, Balfour HH, et al: *Jaundice after transplantation. Ann Surg* 188 :783-789, 1978
- 2) Syndman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al: *Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. N Engl J Med.* 317 :1049-1054, 1987
- 3) Rao KV, Anderson WR: *Liver disease after renal transplantation. Am J Med.* 14 :496-501, 1992
- 4) Dhar JM, Al-Khader AA, Al-Sulaiman MH, Al-Hasani MK: *The significance and implications of hepatitis B infection in renal transplant recipients. Transplant Proc.* 23 :1785-1786, 1991
- 5) Weir Mr, Kirkman RL, Strom TB, Tinley NL: *Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. Kidney Int* 28 :839-844, 1985
- 6) Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, Beaudoin JG, Dauphinee WD, Hollom by DJ, Guttman RD: *The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. Transplantation* 37 :461-466, 1984
- 7) Frishte C, Brandes JC, Delaney SR, Gallagher-Lepak S, Menitove JE, Rich L, Scannel C, Swanson P, Lee HH: *Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. Transplantation* 55 :1283-1287
- 8) Marcen R, Gamez C, Matos ML, Orofino L, Teruel JL, Serrano P, Pascual J, Quereda C, Nash R, Ortuno J: *Hepatitis C antibody after kidney transplantation: clinical significance. Am J Nephrol* 13 :184-189, 1993
- 9) Friedlaender MM, Kaspa RT, Rubinger DR, Silver J, Popovtzer MM: *Renal transplantation is not contraindicated in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. Am J Kidney Dis.* 14 :204-210, 1989
- 10) Chatterjee SN, Payne JE, Bischell MD, et al: *Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. N Engl J Med* 291 :62-65, 1974
- 11) Huang CC, Lai MK, Fong MT: *Hepatitis B liver disease in cyclosporine-treated renal allograft recipients. Transplantation* 49 :540-544, 1990
- 12) Pirson Y, Alexandre GPJ, Strihou CY: *Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. N Engl J Med* 296 :194-196, 1977
- 13) Huang CC, Lai MK: *Hepatitis virus infection and renal transplantation. Bull AST I* :45-51, 1992
- 14) Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F: *Hepatitis C-its prevalence in end stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. Transplantation.* 55 :273-276, 1993
- 15) Chan PCK, Lok ASF, Cheng IKP, Chan MK: *The impact of donor and recipients B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. Trnsplantation.* 53 :128-131, 1992
- 16) Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT: *A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients Gastroenterology* 104 :862-863, 1993
- 17) Pereira BJB, Milford EL, Kirman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, Wilber JC, Levey AS: *Prevalence of hepatitis C vrius RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Engl J Med* 327 :910-915, 1992